

BEST AVAILABLE COPY

PCT/HU2004/000026



REC'D 10 MAY 2004

WIPO

PCT

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

# ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P0300761

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest,

Magyarországon

2003. 03. 24. napján 11185/03 iktatószám alatt,

Eljárás amorf atorvasztatin-kalcium előállítására

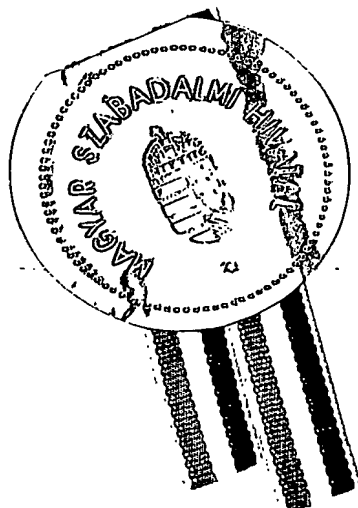
című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2004. év 04. hó 20. napján

*Szabó Emilné*  
A kiadmány hitelül: Szabó Emilné osztályvezető-helyettes

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.



**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

P0300761

2003-03-24

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

ELSŐBBSÉGI PÉLDÁNY

**Szolgálati találmány**

**Eljárás amorf atorvasztatin-kalcium előállítására**  
**Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest**

<b>Feltalálók: dr.Czibula László</b>	<b>34 %</b>
<b>Dobay László</b>	<b>30 %</b>
<b>Werkné Papp Éva</b>	<b>12 %</b>
<b>dr.Deutschné Juhász Ida</b>	<b>12 %</b>
<b>dr. Bálint Sándorné</b>	<b>12 %</b>
<b>Budapest</b>	

**A bejelentés napja: 2003. 03. 24.**

A találmány tárgya új eljárás amorf atorvasztatin-kalcium előállítására.

Ismert, hogy az atorvasztatin-kalcium (kémiai nevén:  $[R-(R^*, R^*)]-2-(4\text{-fluor-fenil})-\beta, \delta\text{-dihidroxi-5-(1-metil-etil)-3-fenil}[-(\text{amino})\text{-karbonil}]-1H\text{-pirrol-1-heptánsav}$  hemi-kalcium sója) igen hatékony lipidszint csökkentő szer, mely a 3-hidroxi-3-metil-glutamin-koenzim „A” reduktáz enzim inhibitora.

Az atorvasztatin-kalcium – mint új kémiai entitás - először az 5 273 995 számú USA-beli szabadalmi leírásban szerepel. Ebben a leírásban, azonban, a termék kristályformájáról nem találunk érdemi információt. Később, az irodalomban az atorvasztatin-kalcium négy kristályos polimorf módosulatát írták le, amelyek morfológiai jellemzése, illetve előállításának ismertetése a WO 97/03958 és WO 97/03959 számú PCT-szabadalmi bejelentésekben találhatók.

A kristályos formákkal szemben az időközben ismertté vált amorf atorvasztatin-kalcium előnyösebb bioértékesülési tulajdonságokat mutat. Egyértelmű adatok vannak arról, hogy az amorf változat kedvezőbb tulajdonságokkal, például jobb kioldódási jellemzőkkel rendelkezik [lásd: Konno I. : Chem. Pharm. Bull., 38, 2003-2007 (1990)].

A fentiek következtében igény jelentkezett amorf atorvasztatin-kalciumot előállító eljárások kidolgozására. Az eddig ismert előállítási módszerek közös jellemzője, hogy az atorvasztatin-kalcium valamely kristályos formájából vagy kristályos formáinak keverékéből, vagy részben kristályos és részben amorf keverékéből valósítják meg a tisztán amorf formává történő átalakítást.

A konkrét publikációkat vizsgálva, megállapítható, hogy a WO 97/07960 számú PCT-szabadalmi bejelentés szerzői az ún. I-es kristályformából hidroxil-csoportot nem tartalmazó szerves oldószert – például tetrahidrofuránt vagy THF-toluol elegyét – alkalmaznak, bonyolult, munkaigényes, több napos technológiai idővel, az amorf módosulattá történő átalakításhoz.

A WO 00/71116 számú PCT-szabadalmi bejelentés szerzői úgy járnak el, hogy valamely kristályos atorvasztatin-kalciumot hidroxil-csoportot nem tartalmazó oldószerben oldanak fel (például THF-ban), majd apoláris oldószer (például hexán, c-hexán, vagy heptán) hozzáadásával nyerik az amorf terméket, amelyet szűréssel izolálnak.

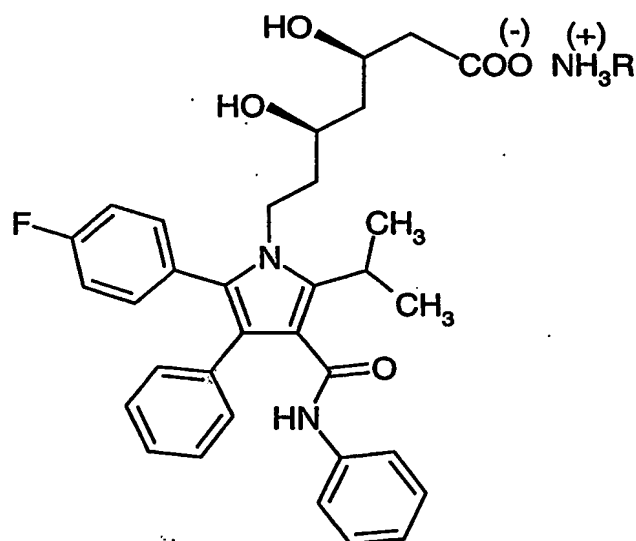
Egy más megoldás szerint (lásd: a WO 01/28999 számú PCT-szabadalmi bejelentést) nyers atorvasztatin-kalciumból - a fenti megoldásokkal ellentétben - 2-4 szénatomos alkoholból vagy ezek elegyéből forrásponton történő beoldással, majd azt követő hűtés utáni szűréssel állítják elő az amorf terméket.

A WO 01/42239 számú PCT-szabadalmi bejelentés szerzői úgy járnak el, hogy a legnehezebben nyerhető I-es kristályformát alakítják át amorf atorvasztatin-kalciummá, igen híg ( ún. 1-es típusú) oldószerben, így metanolban, etanolban vagy acetonban előállított oldatból, valamilyen ( ún. 2-es típusú) oldószerrel, például éterrel történő kicsapással.

A fentiekben részletezett ismert eljárások közös hátránya, hogy mindegyik már egy hosszú, bonyolult technológiai úton elkészített, körülményesen izolált atorvasztatin-kalciumot használ kiindulási anyagként, amelyből jelentős mértékű oldószer-felhasználással, igen híg oldatokban, munkaigényes feldolgozással nyernek amorf terméket.

Célunk az volt, hogy ipari méretben is egyszerűen és gazdaságos módon kivitelezhető eljárást dolgozzunk ki, nagytisztaságú, egységesen amorf atorvasztatin-kalcium előállítására.

Előkísérleteink során, meglepő módon, azt találtuk, hogy - közvetlenül a szabad sav izolálása, ill. elkülönítése nélkül – az atorvasztatinsav bizonyos bázikus sóiból – amelyeket az (I) általános képletben mutatunk be:



és az (I) általános képletben R jelentése lizinből, argininből vagy ornitinből származó csoport - tömény, vizes oldatban, egyszerű kivitelezéssel egy lépésben állítható elő nagy tisztaságú, egységesen amorf atorvasztatin-kalcium. Ez a felismerés azért nem volt előre várható, mert az eddig ismert adatok szerint (lásd; például a WO 97/03959 számú PCT-szabadalmi bejelentés leírását) víz jelenlétében minden esetben valamely kristályos polimorf termék képződött. A találmány szerinti felismerés azt az előnyt is biztosítja, hogy az eddig ismert eljárásokkal szemben lényegesen töményebb (10-15 tömeg %-os) oldatban lehet végrehajtani a közvetlenül az atorvasztatinsav valamely bázikus sójából induló „átsózási” technikát a kívánt termék előállítására.

A fentiek alapján a találmány eljárás amorf atorvasztatin-kalcium előállítására, olyan módon, hogy az atorvasztatinsav bázikus aminosavval képzett sóját – melyet az (I) általános képlet mutat be és ahol a képletben R jelentése lizinből, argininből vagy ornitinből származó csoport - víz és valamilyen vízzel korlátlanul elegyedő szerves oldószer elegyében oldjuk, az oldathoz valamilyen vízben oldódó kalcium-só vizes oldatát adjuk, majd a kapott nagy tisztaságú, egységesen amorf atorvasztatin-kalciumot szűréssel izoláljuk.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös változata szerint az atorvasztatinsav bázikus aminosavval képzett sójaként atorvasztatin-L-lizin-sót vagy atorvasztatin-L-arginin-sót használunk.

A találmány szerinti eljárásban valamilyen vízben oldódó kalcium-só vizes oldataként kalcium-acetátot vagy kalcium-kloridot használunk.

A találmány szerinti eljárásban valamilyen vízzel korlátlanul elegyedő szerves oldószerként metanolt, etanolt, i-propanolt vagy acetont alkalmazunk.

Találmányunk szerinti eljárással a kívánt, amorf morfológiájú végtermék egyszerű feltételek mellett, jó hatásfokkal, kémiai tisztán izolálható. A kapott termék kémiai tisztaságának igazolására példa formájában bemutatjuk a termék vizsgálatára alkalmazott HPLC-módszert (lásd: 4.A. példa), illetve egy és - HPLC-módszerrel készített - kromatogramot. A kromatogram adataiból látható, hogy a termék 99,90 tömeg% tisztaságú, a gyógyszerkészítésre alkalmas termék mellett 3 - 0,1 tömeg%-nál kevesebb - szennyező melléktermék van.

A találmány szerinti eljárással kapott termék morfológiai tisztaságát Röntgen-diffrakciós vizsgálattal ellenőriztük. Az így kapott pordiagram (lásd: 1. ábra) azt

igazolja, hogy találmányunk szerinti eljárásunkkal gyakorlatilag 100 tömeg%-os amorf terméket lehet készíteni.

A találmány szerinti eljárásunkban alkalmazott oldószer a víz és valamilyen vízzel elegyedő szerves oldószer – előnyösen metanol, etanol, i-propanol vagy acetone – elegye.

Találmányunk szerinti eljárást az alábbi példákban mutatjuk be, anélkül, hogy megoldásunkat erre korlátoznánk:

Példák:

1. példa

Amorf Ca-atorvasztatin előállítása

16 g atorvasztatin-L-lizin-sót 35-40 °C-on feloldunk 437 ml desztillált víz és 91,5 ml etanol elegyében, az oldatot megszűrjük és gyors ütemben hozzáadagoljuk 1,92 g kalcium-acetát-hidrát 20 ml desztillált vízzel elkészített és megszűrt oldatát. Az elegyet 0-5 °C közé hűtjük, azonnal szűrjük, a terméket 2x15 ml víz-etanol 5:1 elegyével fedve mossuk, és max. 50 °C-on tömegállandóságig megszárítjuk.

Kapott termék: 12,9 g ( kitermelés: 98 tömeg %)

A termék kémiai tisztasága: 99,92 %

összes szennyezés: 0,08 % alatt

A termék morfológiai tisztasága: (röntgendiffrakciós vizsgálat alapján) 100% amorf.  
( Lásd: 1.ábra.)

2. példa

Amorf Ca-atorvasztatin előállítása

14 kg atorvasztatin-L-lizin sőt 15-20 °C-on feloldunk 60 liter acetone és 60 liter ioncserélt víz elegyében. Ezen a hőmérsékleten az elegyhez 1,8 kg kalcium-acetát-hidrát 18 liter ioncserélt vízben készült oldatát adagoljuk. A kivált szuszpenziót 1 órán keresztül kevertetjük 15-20 °C-on. A terméket centrifugáljuk, majd 10 liter acetone-ioncserélt víz 1:1 arányú elegyével fedve, mossuk és legfeljebb 50 °C-on tömegállandóságig szárítjuk.

Termelés: 10,1 kg (88 %) amorf Ca-atorvasztatin

A termék kémiai tisztasága: 99,87 % ( lásd: 5.példa)

összes szennyezés: 0,13 % alatt

egyedi szennyezés: 3 db (0,03; 0,04 és 0,06 %-ban)

A termék morfológiai tisztasága: (röntgendiffrakciós vizsgálat alapján) 100% amorf.

### 3. példa

#### Amorf Ca-atorvasztatin előállítása

7,3 g (0,01 mól) atorvasztatinsav-L-arginin sót 50 ml desztillált víz és 20 ml 2-propanol elegyében 40°C-on feloldunk. Ezen a hőmérsékleten az oldathoz hozzáadjuk 0,9 g kalcium-acetát-hidrát 10 ml desztillált vízben készült oldatát. A hűtésre kivált szuszpenziót 0-5°C-on kevertetjük 1 órán át. Ezután a terméket szűrjük, 2 x 10 ml desztillált víz – 2-propanol 5 : 2 arányú elegyével mossuk, majd legfeljebb 50°C-on tömegállandóságig szárítjuk.

A kapott termék: 5,1 g (88%) amorf Ca-atorvasztatin

A termék kémiai tisztasága: 99,9 %

összes szennyezés: 0,10 % alatt

A termék morfológiai tisztasága: (röntgendiffrakciós vizsgálat alapján) 100% amorf.

### 4. példa

Az 1. – 3. példákban előállított termékek vizsgálati módszerei:

#### A./ HPLC-vizsgálati módszer:

Kolonna: YMC-Pack Pro C18, 150x4.6mm ID, 5 µm

Eluens: A: 100ml acetonitril + 895ml deszt.víz + 5ml 1 M/dm<sup>3</sup> TEAP

B: 900ml acetonitril + 95ml deszt.víz + 5ml 1 M/dm<sup>3</sup> TEAP

(TEAP: trietilammóniumfoszfát-puffer, Fluka Chemie,  
cat.no.: 90362)

Gradiens:

idő(min)	A%	B%
0	100	0
5	40	60
10	40	60
15	15	85
18	5	95
26	5	95
26,1	100	0
31	100	0

Detektálás: 26 percig

Hullámhossz: 215 nm

Hőmérséklet: szobahőmérséklet

Injektált térfogat: 10  $\mu$ l

Áramlási sebesség: 1.0 ml/min

Mintaoldás: acetonitril:desztillált.víz =1:1 elegyben, 0.8 mg/ml-es koncentrációban

B./ Röntgendiffrakciós-vizsgálat

A vizsgálatot Philips PW 1840 pordiffraktométeren végeztük, az alábbi paraméterek mellett:

CuK $\alpha$  sugárzás: 30 kV, 30 mA

Goniométer sebesség: 0,05  $^{\circ}2\theta$ /s

Érzékenység:  $2 \times 10^3$  cps

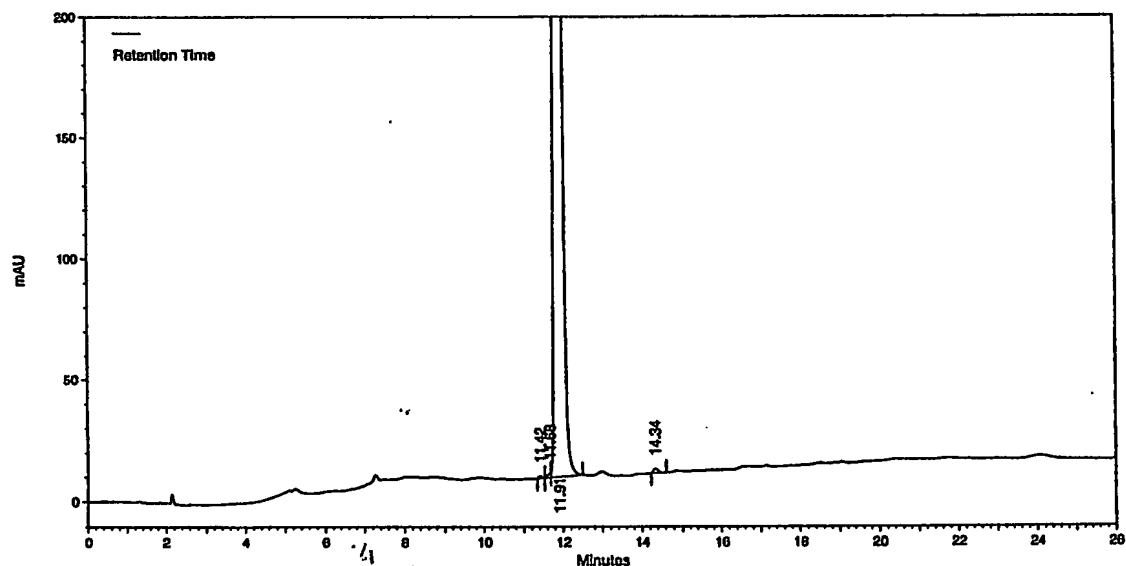
T.C.: 5 seconds

Résszélesség: 0,05 mm

A mellékelt (1. ábra) pordiagram alapján a minta amorf, értékelhető diffrakciós csúcsok a pordiagramon nincsenek.

5. példa

A 2. példában kapott termék HPLC-kromatogramja:

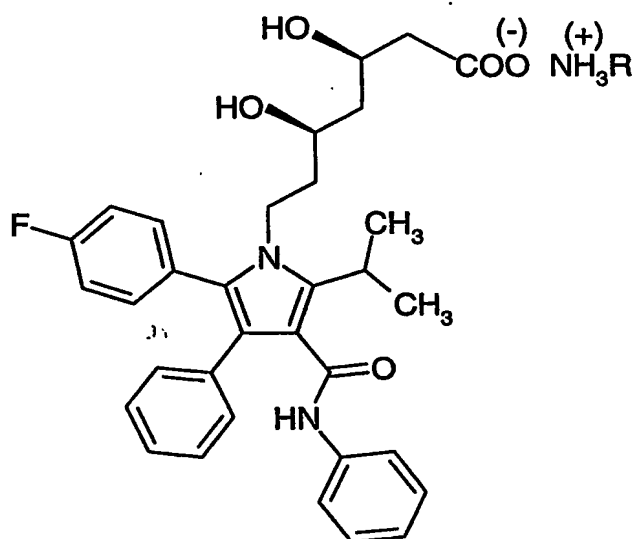




11.423 perc, RRT: 0.96:	0.03 terület %
11.683 perc, RRT: 0.98:	0.04 terület %
14.342 perc, RRT: 1.20:	0.06 terület %

## Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás amorf atorvasztatin-kalcium előállítására, azzal jellemezve, hogy az atorvasztatinsav bázikus aminosavval képzett sóját – melyet az (I) általános képlet mutat be;



és ahol a képletben R jelentése lizinből, argininből vagy ornitinből származó csoport - víz és valamilyen vízzel korlátlanul elegyedő szerves oldószer elegyében oldjuk, az oldathoz valamilyen vízben oldódó kalcium-só vizes oldatát adjuk, majd a kapott nagytisztaságú, egységesen amorf atorvasztatin-kalciumot szűréssel izoláljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az atorvasztatinsav bázikus aminosavval képzett sójaként atorvasztatin-L-lizin-sót vagy atorvasztatin-L-arginin-sót használunk.
3. Az 1. és 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy valamilyen vízben oldódó kalcium-só vizes oldataként kalcium-acetátot vagy kalcium-kloridot használunk.

3. Az 1. és 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy valamilyen vízben oldódó kalcium-só vizes oldataként kalcium-acetátot vagy kalcium-kloridot használunk.
4. Az 1. - 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy valamilyen vízzel korlátlanul elegyedő szerves oldószerként metanolt, etanolt, i-propanolt vagy acetont alkalmazunk.

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR R.T.

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.

Dr. Polgár István

osztályvezető

NL.

PO300761

# KIVONAT

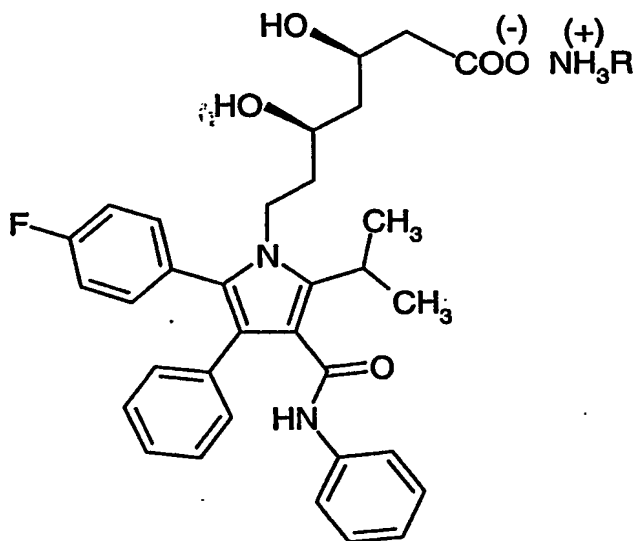
Eljárás amorf atorvasztatin-kalcium előállítására

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest

A bejelentés napja: 2003. 03. 24.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

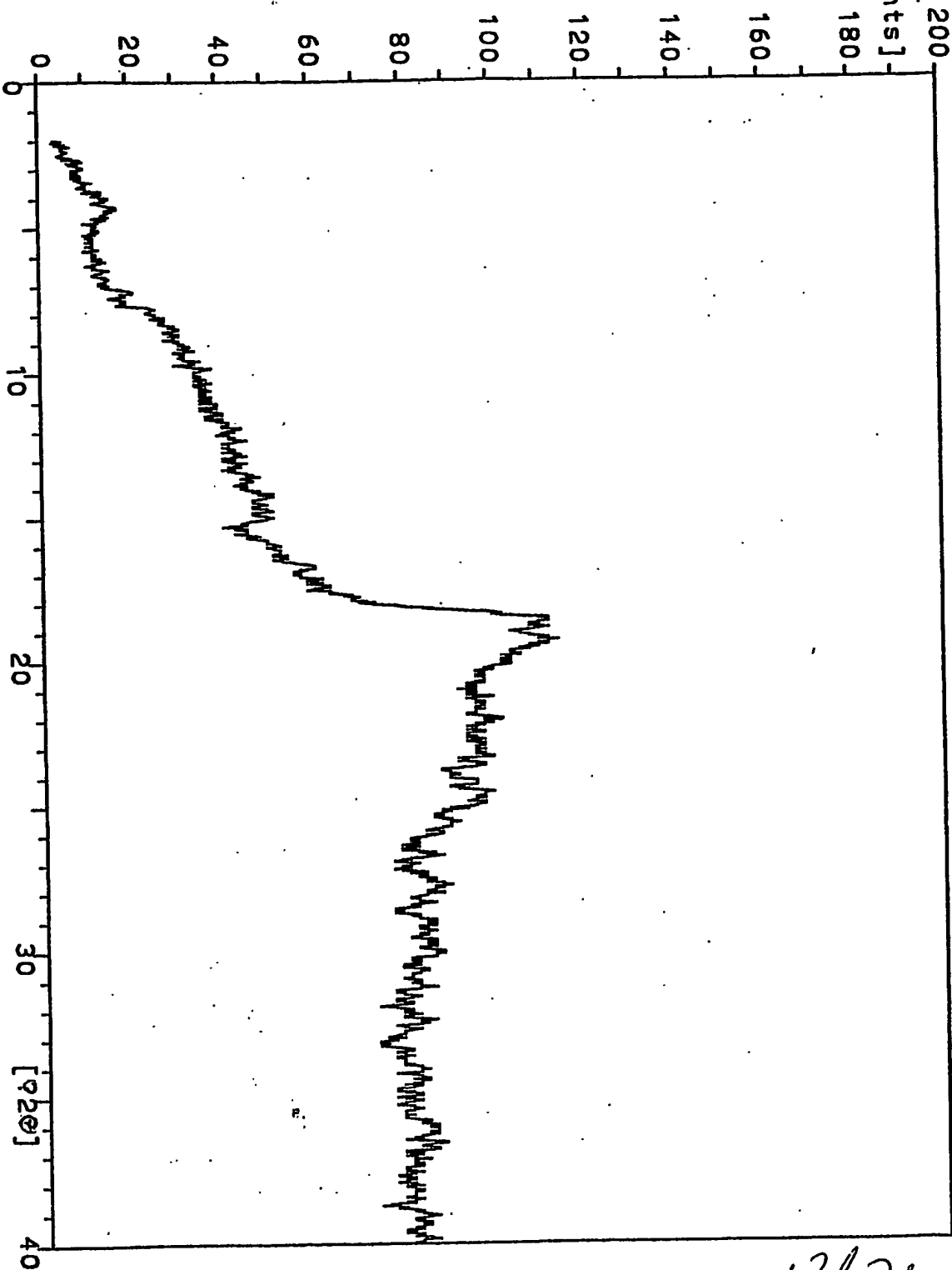
A találmány tárgya új eljárás amorf atorvasztatin-kalcium előállítására, olyan módon, hogy az atorvasztatinsav bázikus aminosavval képzett sóját – melyet az (I) általános képlet mutat be;



és ahol a képletben R jelentése lizinből, argininből vagy ornitinből származó csoport - víz és valamilyen vízzel korlátlanul elegyedő szerves oldószer elegyében oldják, az oldathoz valamilyen vízben oldódó kalcium-só vizes oldatát adják, majd a kapott nagytisztaságú, egységesen amorf atorvasztatin-kalciumot szűréssel izolálják.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

02115922.RD



CA-AT0RVASTATIN

3-Feb-2003 10:34

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR Rt.

1. ábra

PL

dr. Polgár István  
osztályvezető

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**